Aus der Chirurg. Universitätsklinik Berlin NW 7, Ziegelstr. 5—9
(Direktor: Prof. Dr. Rostock).

Ein Beitrag zur Frage der Serumerkrankungen insbesondere der Serumexantheme nach Tetanusantitoxininjektionen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Friedrich Hubert
aus Altona-Ottensen

Tag der Promotion: 26. Juni 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU, BERLIN NW. 7, LUISENSTR. 21

M 100

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Doz. Dr. Domrich

Korreferent: Prof. Dr. Rostock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nach Einführung der Serumprophylaxe sind die Erkrankungen an Tetanus und die Zahlen der Todesfälle geringer geworden. Besonders segensreich hat sich diese Tatsache im Verlaufe des Weltkrieges ausgewirkt. Franz sagt, aus den Berichten über 12 Millionen Schußverletzte gehe hervor, daß die Tetanushäufigkeit nach Einführung der Prophylaxe sich um etwa 10% verkleinert habe. Mit der Einführung der allgemeinen Prophylaxe ist der Tetanus aus den Heeren im Weltkrieg bis auf Ausnahmen verschwunden. Für das deutsche Heer bedeutet das, daß ungefähr 10 000 Verwundete vor Tetanus bewahrt wurden. Nach eingehenden Versuchen wurde schon 1905 von Suter mitgeteilt, daß die Wirkung von Seruminjektionen um so besser ist, je rascher sie nach dem Eintreten der Verletzung vorgenommen wurden, da die Wirkung der Antitoxininjektion schon nach Ablauf von 12 Stunden merklich nachläßt. Nach Otto erschöpft sich bei komplizierten Wunden die Antitoxineinspritzung in 1½ bis 2 Wochen. Die Mortalität an Tetanus betrug nach Feststellungen Hinstorffs vor der prophylaktischen Aera 76%, später nur noch 51%. 28% Mortalität kommen nach Mosbacher solchen Tetanusfällen zu, die ihre prophylaktische Seruminjektion innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Verletzung bekommen haben, 37% denen, die später als nach 12 Stunden gespritzt wurden. Auch König, Jaeger, Steindl und viele andere Autoren setzen sich für eine sofort ausgeführte Serumprophylaxe ein. Daß trotz allem der Tetanusprophylaxe immer noch mit Ablehnung begegnet wird, liegt vor allen Dingen an den Serumerkrankungen, die als Forlgeerscheinungen der Injektionen auftreten.

Wir können zwei Arten der Serumreaktion unterscheiden, 1. die seltenere, gefährliche, zum Kollaps führende Sofort- oder Frühreaktion und 2. die häufigere, meist am 7. bis 14. Tage nach der Tetanusantitoxininjektion auftretende Serumkrankheit im üblichen Sinne, die vom leichten urticariellen Exanthem bis zum hochfieberhaften Krankheitszustand mit Oedemen, Gelenk- und Drüsenschwellungen, Nervenentzündungen und Lähmungen alle Grade durchlaufen kann.

1. Die Sofort- oder Frühreaktion, die man auch als Serumschock bezeichnet, wird meist durch eine Reinjektion von Serum derselben Tierart, das mindestens 7 Tage vorher erstmalig parenteral gegeben

worden ist, hervorgerufen. Bei einer Reinjektion von Serum muß man stets mit der Möglichkeit rechnen, daß der Organismus noch spezifische, gegen das artfremde Eiweiß gerichtete zellständige Antikörper besitzt, die bei erneuter Antigenzufuhr innerhalb weniger Sekunden bis Stunden eine „Sofortreaktion" herbeiführen können. Je schneller die Antigen-Antikörperreaktion in Erscheinung tritt, umso schwerer, bedrohlicher und schockartiger ist ihr klinisches Bild. Die Gefahr des anaphylaktischen Schocks ist in diesen Fällen folglich um so größer, je schneller das Antigen in den Kreislauf gelangt. Am leichtesten tritt dieser anaphylaktische Schock nach intravenöser Injektion auf. Darum muß nach Möglichkeit jede intravenöse Serumdarreichung, insbesondere aber bei der Zweit- und bei allen Reinjektionen, vermieden werden. Aber auch nach intramuskulärer Gabe ist er beobachtet worden und kann tödlich ausgehen. Derartige Serumschocks sind nicht häufig, die Todesfälle dabei ausgesprochen selten. Schaer gibt an, daß der anaphylaktische Schock in 1: 50 000 Fällen auftritt. Hinstorff hat aus den Mitteilungen von 1327 Aerzten und Kliniken 147 ernste Schädigungen und darunter 8 Todesfälle festgestellt.

Köhler berichtet von einem solchen Todesfall nach Tetanusantitoxininjektion, die bei einem 30-jährigen Kaufmann wegen einer geringfügigen Gesichtsverletzung nach einem Autounfall vorgenommen wurde. Der Patient erhielt eine intraglutäale Injektion von 20 A. E. Tetanusantitoxin. Am 3. Tage traten Schmerzen an der Injektionsstelle auf. Eine Infiltration war jedoch nicht nachweisbar. Am Tage darauf gegen 10 Uhr morgens verschlechtert sich das Befinden ganz plötzlich. Der Kranke verfällt im Laufe weniger Minuten, wird pulslos, die Temperatur steigt an, es stellen sich Cyanose und Ikterus ein. 6 Stunden nach dem Kollaps kommt er ad exitum. Die Obduktion ergibt Integrität aller Organe, keine Milzvergrößerung. Die Muskulatur an der Injektionsstelle ist erweicht. Es läßt sich jedoch keine leucocytäre Infiltration nachweisen. Die Diagnose wird in Anbetracht der plötzlich einsetzenden Verschlimmerung des Zustandes und des Fehlens jeglicher entzündlicher Erscheinungen an der Injektionsstelle, den Wunden und an den inneren Organen auf Anaphylaxie gestellt. Der Patient hatte früher schon einmal Tetanusantitoxin erhalten, ist außerdem mit Diphtherie-Serum vorbehandelt gewesen.

Außer nach Reinjekion derselben Serumart, sind solche anaphylaktischen Serumschocks, darunter auch einige tödliche, bei Men-

schen festgestellt worden, die vorher kein Serum der gleichen Tierart erhalten hatten. Man kann da also von einer Serumidiosynkrasie sprechen. In wie weit diese Idiosynkrasie angeboren ist oder später erworben wurde — durch Pferdehaare, Pferdestaub bei landwirtschaftlichen Arbeitern und Tierhaltern oder durch die in letzter Zeit stark durchgeführte Eiweißkörpertherapie — läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Die Tatsache jedoch, daß selten jüngere, aber häufig ältere Kinder und Erwachsene von dieser Serumidiosynkrasie betroffen werden, läßt daran denken, daß Menschen, die konstitutionell zu Ueberempfindlichkeitsreaktionen neigen, die zum Serumschock führende Reaktionslage durch andere, von außen kommende Reizstoffe erwerben können.

2. Eine größere Rolle als die Früh- oder Sofortreaktionen auf Tetanusantitoxininjektionen spielt zahlenmäßig die Serumkrankheit, die meist 7 bis 12 Tage nach der Serumeinspritzung auftritt. Sie kann sich sowohl auf Grund einer, lange Zeit zurückliegenden, Serumverabreichung, als auch ohne Serumgabe einstellen. Sensible und reinjizierte Menschen bekommen sie nach Schaer gewöhnlich in 4 bis 7 Tagen, nicht Vorbehandelte in 8 bis 11 Tagen. Zahlenmäßig ist sie am häufigsten. Mit 6 bis 30% wird ihre Häufigkeit angegeben, doch sind auch 40 bis 50% nach sehr großen Serumdosen beobachtet worden. Bei Erwachsenen ist die Zahl größer als bei Kindern.

Sie äußert sich in Serumexanthemen, Oedemen, Gelenk- und Drüsenschwellungen, Nervenentzündungen und Lähmungen. Sie ist meist weniger gefährlich als vielmehr unangenehm, besonders durch die stark juckenden, oft über den ganzen Körper ausgebreiteten Exantheme, die die häufigsten Manifestationen der Serumkrankheit sind. Die anderen Erscheinungsformen werden seltener beobachtet.

Horvat berichtet über einen Fall von Polyneuritis, die er besser als Polyradiculitis bezeichnet wissen will.

Ziskind sah als Folge der Darreichung von Tetanusantitoxin eine periphere Neuritis. Der betreffende Verletzte bekam 1 500 E. intraglutäal injiziert. 9 Tage nach der Injektion trat eine Kiefersperre auf, die nur wenige Tage anhielt. 10 Tage nach der Tetanusantitoxingabe klagte der Patient über heftige Schmerzen in allen Gelenken, besonders im Bereich der rechten Schulter. Nach 6 bis 8 Wochen bestand eine Schwäche der rechten Oberarm- und Schultermuskulatur. Die faradische Erregbarkeit des rechten m. deltoideus und m. triceps brachii war herabgesetzt. Es zeigte sich eine

völlige Entartungsreaktion der vom rechten n. musculocutaneus versorgten Muskulatur, sowie eine Anästhesie in dessen Ausbreitungsgebiet. Die Prognose wird günstig gestellt.

Vogel, der über die deutschen Erfahrungen der Polyneuritis nach Seruminjektionen berichtet, stellt fest, daß auffallend die überwiegende Zahl der Erkrankungsfälle nach der prophylaktischen Injektion von antitoxischen Tetanusserum beobachtet worden ist. Allein 17 von den beobachteten 18 deutschen Fällen gehören dazu. Dennoch glaubt man, daß es nicht etwa gerade dieses Antitoxin ist, welches die schädigende Wirkung auf das Nervensystem ausübt, denn es sind auch nach andersartigen Seruminjektionen — Diphtherieserum, Scharlachserum, Antistreptokokkenserum usw. — Polyneuritiden beobachtet worden. Ueber die pathogenetischen Bedingungen der Erkrankung sind die Erkenntnisse noch recht unsicher. Der enge Zusammenhang mit der Serumkrankheit spricht dafür, daß diese anaphylaktische Reaktion die wesentliche pathogenetische Bedingung abgibt. Von französischer Seite ist die Ansicht geäußert worden, daß es sich bei der Polyneuritis nach Seruminjektionen überhaupt nicht um eine Teilerscheinung der Serumkrankheit, sondern um eine selbständige Erkrankung handele, deren im Organismus vorhandener, aber nicht zur Wirksamkeit kommender Erreger durch die immunbiologischen Vorgänge nach der Seruminjektion „aktiviert" würde.

Hahn beobachtete eine Lähmung des m. serratus ant., des m. deltoideus und des Zwerchfelles nach Reinjektion von Tetanusantitoxin. In derselben Nacht trat Brennen unter den Schulterblättern auf. Es folgten Atemnot, Erbrechen, Quaddelausschlag am ganzen Körper, der auf Calcium-Therapie nach 2 Tagen zurückging. 6 Tage nach der Injektion kam es erneut zu Brennen unter den Schulterblättern, Quaddelausschlag, Atemnot. Gleichzeitig bestand die Unmöglichkeit, beide Arme seitlich zu heben. Allmählich trat dann Besserung ein.

Ueber einen Fall von Recurrenslähmung nach vorbeugender Einspritzung gegen den Wundstarrkrampf schreibt Schauwecker. Es wurden 5 ccm = 2500 Einheiten Tetanusantitoxin unter die Haut der Außenseite des rechten Oberarmes gespritzt. Nach 6 Tagen zeigte sich zuerst ein lokales, dann ein allgemeines Serumexanthem mit Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerzen. Auf intravenöse Afenilgabe trat Kollaps ein. Die Urticaria verschwand in den folgenden Tagen. Es traten Oedeme an den Augenlidern, Lippen,

Zunge und an den Handgelenken auf. Bald darauf zeigte sich Heiserkeit. Es bestand eine linksseitige Recurrensparese, die in 67 Tagen ausheilte.

Buzello hat als Symptome der Serumkrankheit im Vordergrund Urticaria, Oedeme, Gelenkschwellungen und Durchfälle gesehen. Die Erscheinungen klingen im allgemeinen in 4 bis 6 Tagen ab. Bei Kindern sollen sie schwerer sein. Atemnot durch Glottisödem ist beobachtet worden. Eine Tracheotomie war kaum je nötig.

Die Entstehung der Serumkrankheit kann durch verschiedene Faktoren beeinflußt werden. Frische Sera verursachen leichter eine Erkrankung als alte. Große Serummengen, besonders wenn sie auf einmal gegeben werden, haben häufiger eine Reaktion zur Folge als kleine und fraktioniert gegebene. Die Serumwerke tragen dem dadurch Rechnung, daß sie die Seren länger ablagern lassen. Ferner wird versucht, konzentrierte beziehungsweise eiweißarme Seren herzustellen, um die Menge des für die Serumreaktion verantwortlichen Eiweißes — bezogen auf seinen Antitoxingehalt — auf das geringst mögliche Maß zu beschränken. Das gewöhnliche Serum immunisierter Tiere enthält zwischen 8 bis 12% Eiweiß. Es ist gelungen eiweißarme Sera herzustellen, deren Eiweißgehalt bis auf etwa 5 bis 6% herabgedrückt werden konnte. Der Unterschied im Eiweißgehalt ist also nicht besonders hoch. Dementsprechend ist der Unterschied in der Häufigkeit der Serumreaktionen ebenfalls verhältnismäßig gering. Hildebrandt sah nur 7,3% weniger Reaktionen nach Anwendung eiweißarmer Seren.

Ein anderer Weg, den Eiweißgehalt des Serums pro Antitoxineinheit herabzusetzen, ist mit der Herstellung konzentrierter Sera beschritten worden. Es ist auf diesem Wege möglich, ein noch günstigeres Verhältnis zwischen Antitoxin- und Eiweißgehalt herzustellen, als im eiweißarmen Serum. Ein Nachteil besteht darin, daß die Sera sehr teuer sind und daß das Antitoxin langsamer zur Wirkung kommt.

Häufig hört man, daß das Serum einer bestimmten Firma für das gehäufte Auftreten von Serumexanthemen verantwortlich gemacht wird. Beim Wechsel der Serummarken erlebt man dann, daß die Exantheme nun auch nicht weniger werden. Die wenigen deutschen Serumwerke stehen unter staatlicher Aufsicht, das Serum wird nach allgemein gültigen staatlichen Vorschriften hergestellt und unter staatlicher Kontrolle abgefüllt. Vor der Abgabe in den Handel werden die deutschen Sera darüber hinaus noch im Institut

für experimentelle Therapie in Frankfurt am Main einer genauen Prüfung unterzogen, die ihre Einheitlichkeit und Zuverlässigkeit garantiert.

Wenn sich die Serumexantheme also an manchen Orten häufen, so schreibe man die Schuld nicht einfach dem Serum oder der Serummarke zu, sondern denke vor allem an die vielen anderen Ursachen, die für diesen anaphylaktischen Zustand verantwortlich sein können, besonders auch daran, daß die Neigung zu Ueberempfindlichkeitsreaktionen bis zu mehr oder weniger hohem Grade konstitutionell angelegt sein kann. Es gibt zum Beispiel nach Paschlau ausgesprochene familiäre Neigung zur Serumkrankheit genau so, wie es sie zum Gelenkrheumatismus oder zum Heuschnupfen gibt. Die Auslösung der Reaktion aber ist von äußeren Faktoren verschiedenster Art abhängig, von Ernährung, Wetter, unspezifischer und spezifischer Sensibilisierung. Auch die allgemeine Zunahme der prophylaktischen und therapeutischen Serumanwendungen, wie sie durch die Erfindung neuer Serumarten ausgelöst worden ist, muß naturnotwendig zu einer immer allgemeineren Serumanaphylaxie führen.

In der Chirurgischen Universitätsklinik zu Berlin, in der Untersuchungen an insgesamt 433 mit Tetanusantitoxin behandelten Verletzten gemacht wurden, ist von Anfang 1938 bis zum 8. November 1938 Serum der Sächsischen Serumwerke A.G. Dresden gespritzt worden. Es wurde Pferdeserum gegeben, nur bei Reinjektionen Rinder- oder Hammelserum. Injiziert wurde sowohl lokal (intramuskulär und subcutan), als auch intraglutäal in den rechten oberen, äußeren Glutäusquadranten. 5 ccm Serum = 2500 Einheiten Tetanusantitoxin wurden jedesmal verabfolgt. Vom 9. November 1938 bis 1. Januar 1939 wurde dann Serum der Hamburger Serumwerke A. G. Hamburg in der gleichen Art und Menge nur intraglutäal injiziert. Die beiden nachstehenden Tabellen zeigen eine Gegenüberstellung der Ergebnisse:

I. Exantheme nach Serum der Sächs. Serumwerke.
(Vom 25. 6. 38 bis 8. 11. 38)

Geschlecht	Zahl der Injektionen	Zahl der Exantheme
Männer	254	21
Frauen	65	5
Summe	319	26

II. Exantheme nach Serum der Hamburger Serumwerke.
(Vom 9. 11. 38 bis 1, 1. 39)

Geschlecht	Zahl der Injektionen	Zahl der Exantheme
Männer	98	7
Frauen	16	1
Summe	114	8

Beim Vergleich beider Tabellen sehen wir, daß die Zahl der Reaktionen bei beiden Serummarken ungefähr die gleiche ist. Bei dem Hamburger Serum liegen die Zahlen um ein geringes niedriger, was aber vor allem wohl der intramuskulären Applikationsart zuzuschreiben ist.

Vom 25. 6. bis 1. 8. 1938 wurde das Serum intramuskulär ohne genaue Festlegung der Injektionsstelle appliziert, vom 1. 8. bis 7. 10. 38 wurde lokal intramuskulär und subcutan injiziert und vom 7. 10. 38 bis zum 1. 1. 39 wurde intraglutäal in den rechten oberen, äußeren Quadranten gesprizt. Nachfolgend die Ergebnisse in den Tabellen:

1. Intramuskul. Injekt. ohne Festlegung der Injekt. Stelle.
(Vom 25. 6. 38 bis 31. 7. 38)

Geschlecht	Zahl der Injektionen	Zahl der Exantheme
Männer	67	4
Frauen	20	1
Summe	87	5

2. Lokale Applikation, intramusk. und subcut.
(Vom 1. 8, 38 bis 7. 10. 38)

Geschlecht	Zahl der Injektionen	Zahl der Exantheme
Männer	124	14
Frauen	33	3
Summe	157	17

3. Intraglutäale Applikation, re. ob. äuß. Quadr.
(Vom 8. 10. 38 bis 1. 1. 39)

Geschlecht	Zahl der Injektionen	Zahl der Exantheme
Männer	162	10
Frauen	28	2
Summe	190	12

Die vergleichende Betrachtung dieser 3 Tabellen zeigt ein deutliches Ueberwiegen der Exanthemzahl bei der lokalen, subcutanen Applikationsweise.

Die Verteilung der Gesamtzahl der Injektionen von Tetanusantitoxin in dem Zeitraum vom 25. 6. 38 bis zum 1. 1. 39 auf die einzelnen Altersstufen zeigt uns die folgende Tabelle:

Zahl d. Injekt.	Geschlecht	Alterstufen von — bis (Jahre) 10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70	70—90
81	Frauen	7	20	25	19	7	3	0
352	Männer	38	83	101	54	53	20	3
	Summe	45	103	126	73	60	23	3

Zur Gegenüberstellung die nach den Injektionen aufgetretenen gesamten Exantheme, die ebenfalls auf die einzelnen Altersstufen verteilt sind.

Zahl d. Exanth.	Geschlecht	Altersstufen von — bis (Jahre) 10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70	70—90
6	Frauen	0	3	2	0	0	1	0
28	Männer	6	7	8	5	0	2	0
	Summe	6	10	10	5	0	3	0

Die größte Zahl der Injektionen zeigt die Altersstufe von 30 bis 40 Jahren mit 126 Injektionen. Dann folgt die Altersgruppe von 20—30 Jahren mit 103 Injektionen. Bei beiden Altersstufen halten sich die Exanthemzahlen unter 10%. Eine sehr hohe Exanthemzahl haben die Altersstufen von 10—20 Jahren, wo auf 45 Injektionen 6 Exantheme kommen.

Die letzte Tabelle zeigt noch einmal eine Uebersicht über die Gesamtzahl der Tetanusantitoxininjektionen und die danach aufgetretenen Serumexantheme:

Geschlecht	Zahl der Injektionen	Zahl der Exantheme
Männer	352	28
Frauen	81	6
Summe	433	34

Rund 8% aller mit Tetanusserum prophylaktisch gespritzter Männer bekamen ein Serumexanthem. Bei den Frauen ist die Zahl der aufgetretenen Exantheme etwas geringer, sie beträgt 7,5%.

Wir sahen nur leichte Fälle der Serumerkrankung mit Exanthemen am Rumpf und an den Extremitäten ,leichter Temperatursteigerung, Kopfschmerzen, Mattigkeit und Schwindelgefühl. Todesfälle konnten wir nicht beobachten. Ein einziger Fall bekam ½ Stunde nach der Injektion einen Kollaps auf der Straße, der aber ohne Medikamente kurze Zeit nach der Einlieferung in die Poliklinik vorüberging. Ob es sich um einen anaphylaktischen Schock oder um einen einfachen Wundschock gehandelt hat, ließ sich nicht mehr feststellen. Manchmal trat auch nur ein flüchtiges lokales Exanthem an der Einspritzungsstelle auf, besonders nach lokaler, subcutaner Injektion. Die Exantheme und die übrigen Erscheinungen der Serumkrankheit gingen nach 2 bis 4 Tagen unter Calcium-Therapie i. v. und per os und in letzter Zeit unter Behandlung mit hohen Dosen Pyramidon komplikationslos vorüber. In einem Falle konnten wir bei einer 32jährigen Frau, die wegen einer Verletzung am rechten Zeigefinger Tetanusserum bekommen hatte, nach 6 Tagen eine schmerzhafte Schwellung der Drüsen in der rechten Leistenbeuge beobachten. Gleichzeitig bestand eine Rötung und Infiltration an der Injektionsstelle. Sonst fanden sich keine Zeichen eines Exanthems. Ob die Schuld hier an der mangelhaften Sterilität der Spritze und Kanüle, an der mangelhaften Injektionstechnik oder am Serum gelegen hat, ließ sich hier nicht mehr klären.

Zum Schluß sei noch die Krankengeschichte eines Falles aufgeführt, der die klassischen Symptome der Serumerkrankung mit einer Schädigung des Kreislaufes zeigt. Es handelte sich um einen 28jährigen Dreher, der wegen einer komplizierten Nasenbeinfraktur Tetanusantitoxin bekommen hatte. Nach 7 Tagen suchte er nachts um 0,45 Uhr wegen Jucken und Brennen im Gesicht, an den Armen und am Gesäß die Rettungswache der Poliklinik auf. Die Augenlider waren ödematös geschwollen, es bestand ein Serumexanthem über dem Rumpf und den Extremitäten. Besonders stark waren Rötung und Juckreiz in den Ellenbeugen, am Rücken und am Gesäß. Der Patient bekam 10 ccm Calcium i. v. und wurde zum nächsten Tag wiederbestellt. Aber schon um 3 Uhr erschien er wieder. Das Gesicht war stark zugeschwollen, besonders um die Mundpartie. Es bestand starkes Lidödem und eine Tachykardie von

120 Pulsschlägen pro Minute. Er bekam nochmals 10 ccm Calcium i. v., Sympatol per os und wurde stationär aufgenommen. Auf Station hat er dann noch 2 ccm Kampfer erhalten .Die Tachykardie ging auf 105 Pulsschläge pro Minute zurück, hielt aber noch drei Tage lang an. Patient bekam weiter Sympatol. Nach 4 Tagen klangen Exanthem und übrige Krankheitserscheinungen ab. Ob er früher — er hatte vor mehreren Jahren einen Autounfall gehabt — schon einmal Tetanusserum bekommen hat, konnte er nicht mehr angeben.

Haben die Serumreaktionen in letzter Zeit nun zugenommen oder nicht? Diese Frage muß bejaht werden. Die Nachuntersuchung der Serumreaktionen nach Tetanusantitoxininjektionen der letzten 10 Jahre in unserer Klinik ergaben eine Zunahme, besonders im letzten Jahre. Die Angaben in den poliklinischen Büchern sind jedoch ziemlich ungenau, so daß sich das Material zahlenmäßig nicht auswerten läßt. Nach P a s c h l a u hängt dieses Ansteigen der Serumreaktionen zum großen Teil von der allgemeinen Zunahme der prophylaktischen und therapeutischen Serumanwendungen ab, wie sie durch die Erfindung neuer Serumarten (Scharlach-, Peritonitis-, Pneumokokkenserum) ausgelöst worden ist. Diese Zunahme muß auch naturnotwendig zu einer immer allgemeineren Serumanaphylaxie führen. Man darf sich der Tatsache nicht verschließen, daß viel mehr Menschen Serum irgendeiner Tierart, zumeist natürlich vom Pferd, erhalten haben, als sie sich erinnern können.

Erwachsene wissen meist nur von Serum, das sie in letzter Zeit, also im Erwachsenenalter bekommen haben, äußerst selten aber von Serumgaben im Kindesalter. Bei Kindern wiederum erstreckt sich die Erinnerung wohl auf eine oder mehrere unangenehme Spritzen, nicht aber auf deren Inhalt. Von den Eltern bekommt man in der Regel nur die Seruminjektionen heraus, die ihre Kinder vom Hausarzt bekommen haben, äußerst selten aber diejenigen, welche im Krankenhause zum Schutze oder zur Behandlung einer Infektionskrankheit gegeben worden sind. Ebensowenig wissen in der Regel Unfallverletzte Bescheid, die Tetanusserum in Narkose bekommen haben. Es liegt das daran, daß bisher nur in den wenigsten Krankenhäusern die Vorschrift besteht, die Kranken oder ihre Angehörigen über Serumgaben und Tierart zu informieren. Diese weitverbreitete Unkenntnis früherer Serumgaben erklärt einen sicher nicht geringen Teil unerwarteter Serumschocks und dürfte auch für viele Serumkrankheiten des Latenzstadiums verantwortlich sein.

Bei vielen Patienten, besonders des Kindesalters, tappt man so völlig im Dunkeln. Im Einzelfalle muß man sich begnügen, aus der Tatsache durchgemachter Krankheiten und vorhanden gewesener Gelegenheiten auf dabei verabfolgtes Serum zu schließen. Nicht nur bei Diphtherie, sondern auch bei Scharlach muß man mit dieser Möglichkeit rechnen. Von selteneren Gelegenheiten der Serumanwendung wären epidemische Hirnhautentzündung, Ruhr, Rose, Rotlauf, Milzbrand, Bauchfellentzündung, kruppöse Pneumonie zu nennen. Bei Straßen- und landwirtschaftlichen Unfällen dürfte immer Tetanusserum gegeben worden sein. Kriegsverletzte, die nach der Jahreswende 1914/15 verwundet worden sind, dürften mit Sicherheit Tetanus-, evtl. Gasbrandserum erhalten haben. Auch vorangegangene aktive Di-Schutzimpfung muß berücksichtigt werden. Wenn die dabei verwendete Menge von Serumeiweiß auch gering ist, so ist doch eine Sensibilisierung besonders empfindlicher Menschen möglich und in der Tat auch schon beobachtet worden.

Ueber die Tierart bei voraufgegangener Serumverabfolgung bekommt man so gut wie nie etwas heraus. Auch wenn man erfährt, zu welchem Zweck ein Serum gegeben worden ist, so kann man daraus doch keinen zuverlässigen Schluß ziehen, da die Verwendung dieser oder jener Tierart im Belieben des einzelnen Arztes gestellt ist. Dadurch befindet sich der nachspritzende Arzt, sofern er überhaupt von früheren Serumgaben Kenntnis erhält, in einer außerordentlichen Unsicherheit. Er ist gezwungen, das Risiko einer unerwünschten Serumreaktion auf sich zu nehmen oder erst umständliche Empfindlichkeitsprüfungen anzustellen.

Können wir nun irgendwelche Vorbeugungsmaßnahmen gegen das Auftreten der Serumerkrankung und der Serumexantheme ergreifen? Steindl gibt dazu folgende Hinweise: Reinjektionen dürfen unter keinen Umständen intravenös gemacht werden. Einen gewissen Schutz gegen die anaphylaktischen Erscheinungen bietet die Verwendung des Rinderserums, dessen antitoxischer Wert aber hinter dem des Pferdeserums steht. Gut abgelagertes Serum ist hinsichtlich der Entstehung der Serumkrankheit ungefährlicher als frisches. Zur Bekämpfung der ausgebildeten anaphylaktischen Erscheinungen empfiehlt er intravenöse Calciumzufuhr. Goetz rät, die Injektion zweizeitig im Abstand von ungefähr einer Stunde auszuführen, um durch die zuerst injizierte Menge von ½ccm eine Desensibilisierung zu erreichen. Buzello sah einige gute Behandlungserfolge durch nochmalige Gabe von 5 ccm Tetanusserum sub-

cutan. Die Zahl der so behandelten Fälle war jedoch so gering, daß sich darüber nichts Abschließendes sagen ließ. Die trockene Puderbehandlung, Herzmittel, Calcium bessern nur die Juckerscheinungen und die sonstigen Symptome, nicht aber den Ablauf der Erkrankung.

Als weitere Vorbeugungsmaßnahmen können die anzustellenden Empfindlichkeitsprüfungen genannt werden. Es kommen davon drei in Frage:

1. Die Hautprobe (Intrakutanreaktion). Sie besteht im Setzen einer Quaddel von Serum, das in Verhältnis 1: :10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wird. Zur Kontrolle setzt man eine weitere Quaddel nur mit physiologischer Kochsalzlösung in die Haut.

Ist die Serumquaddel nach 20 Minuten gegenüber der Kochsalzquaddel deutlich vergrößert, röter und mit Pseudopodienbildung, so ist sie als positiv zu bewerten und der Kranke gegen das betr. Serum überempfindlich. Es muß also das Serum einer anderen Tierart genommen werden. Dieser Test ist für Krankenhäuser, Heime, Rettungsstellen ohne Schwierigkeiten auszuführen und bei Zweifeln über die Empfindlichkeit eines Menschen unbedingt anzuwenden.

2. Einfacher ist die Augenprobe (Ophthalmoreaktion). Man tropft einen Tropfen unverdünnten zu prüfenden Serums in den Bindehautsack des einen Auges und läßt das andere zur Kontrolle unberührt. Die positive Reaktion macht sich nach 15 — 20 Minuten durch Rötung und Schwellung des Bindehautsackes bemerkbar. Diese Probe wird in Amerika als sehr zweckmäßig und für die Feststellung der Ueberempfindlichkeit als völlig ausreichend angesehen (Sutliff and Finlaud, Claeborn u. a.), hat in Deutschland aber bisher keinen Eingang gefunden, vielleicht, weil der positive Ausfall mit unangenehmen Empfindungen für den Kranken verbunden ist.

3. Als dritte Testmethode gilt das Vorspritzen von ½ — 1 ccm Serum mit Nachfolgenlassen des übrigen Serums nach 3 – 4 Stunden (Besredka). Die kleine Vorinjektion soll einen antianaphylaktischen Zustand auslösen, der die Injektion der nachfolgenden größeren Menge dann unschädlich machen soll. Das trifft aber mit Sicherheit nur zu, wenn das vorgespritzte Serum eine deutliche Reaktion ausgelöst hat, die nur der geringen Serummenge wegen nicht zu fürchten ist. Tritt diese Sofortreaktion nicht ein, so kann man mit einer gefahrlosen Verabfolgung der Hauptmenge nicht rechnen. Zudem bedeuten die 3—4 Stunden Wartezeit eine unerwünschte

Verzögerung, die z. B. bei schweren Diphtherien den Serumerfolg beeinträchtigen kann.

Sicherer ist die Desensibilisierung mit fortlaufenden kleinen Serummengen. Man beginnt mit 0,5 ccm, steigt in ½stündigen Zwischenräumen auf 1,2 ccm, dann auf 5, 10, 15 und 20 ccm, bis man die beabsichtigte Serummenge gegeben hat (Stolte). Nebenher gibt man in derselben Spritze zu 1—5 ccm Serum 0,1 ccm, zu 5—10 ccm Serum 2,2, darüber hinaus 0,3 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 1000. Dabei muß der Kranke genau überwacht werden, um im Falle leichter anaphylaktischer Reaktionen (Unruhe, jagende Herztätigkeit, schwaches Exanthem) evtl. helfen zu können. Das Serum wird in derselben Dosis weiter gegeben, bis es reaktionslos vertragen wird, erst dann darf weiter gesteigert werden.

Weiterhin kann man versuchen, durch genaue Anamnese sich ein Bild über die spezifische und unspezifische Eiweißüberempfindlichkeit des Kranken zu verschaffen. Man wird sich demnach genauestens nach früheren Serumspritzen und allen den Gelegenheiten erkundigen, wo Serum evtl. gegeben worden sein könnte, wird ferner nach voraufgegangener Proteinkörpertherapie und den mannigfachen Ueberempfindlichkeitskrankheiten, wie Asthma, Heuschnupfen, Ekzeme, Gelenkrheumatismus usw. fragen. Ergibt die Anamnese Anhaltspunkte für eine voraufgegangene Serumgabe dieser oder jener Tierart oder sonstige Zeichen spezifischer Allergie, so darf keinesfalls Serum desselben Tieres genommen werden. Eine andere Tierart ist zu wählen. Ergibt die Anamnese Anhaltspunkte für die allgemeine Ueberempfindlichkeit unspezifischer Art, so wäre vor intravenöser Serumanwendung dringend zu warnen. Diese sollte nur im äußersten Notfalle erfolgen. Eiweißarmes, eventuell konzentriertes Serum und nur intramuskuläre — auch nicht subkutane — Anwendung kommt in Frage. Ist über früher angewandtes Serum und über die Tierart keine Gewißheit zu erlangen, so sollte in Krankenhäusern, Rettungsstellen usw., kurz, überall, wo es ohne technische Schwierigkeiten möglich ist, die Intrakutanprobe zu Hilfe genommen werden. Der in der Praxis stehende Arzt wird sich evtl. der Ophthalmoreaktion bedienen müssen. Ist ein Kranker schon mit Serum einer oder zweier Tierarten vorgespritzt und Serum der noch übrigbleibenden Tierart nicht vorhanden oder nicht rechtzeitig zu beschaffen, so wird man am besten die Tierart wählen, deren Serumgabe am längsten zurückliegt und durch Spritzen kleinerer Mengen in halbstündigen Zwischenräumen desensibilisierend vorgehen.

Bei jeder Serumspritze soll man Adrenalin in erreichbarer Nähe haben. Im Falle des Serumschocks gibt man 0,5 – 1,0 ccm davon subkutan oder je nach Lebensalter 0,1 — 0,3 ccm intravenös in hypertonischer Traubenzuckerlösung (10 – 35%), vorausgesetzt, daß man in eine Vene hineinkommt. Auch Sympatol, Strychnin, Kardiazol-Ephedrin werden zur Hebung des Blutdruckes angegeben.

Nach Paschlau ist es weiterhin wichtig, daß man die Kranken bezw. ihre Eltern von jeder Serumspritze und der dabei verwendeten Tierart in Kenntnis setzt. Am besten wäre, ihnen einen Ausweis darüber mitzugeben, der je nach der Tierart eine andere Farbe haben und dessen Vordruck jeder Serumampulle beiliegen müßte. Außerdem sollte dieser Ausweis Fragen nach vorausgegangenen Serumverabfolgungen, nach aktiven Schutzimpfungen, nach spezifischen und unspezifischen allergischen Reizerscheinungen enthalten.

Einen weiteren Vorschlag zur Verhütung anaphylaktischer Schäden durch artfremdes Serum macht Urbach in Wien. Er empfiehlt, jeder Ampulle Pferdeserum etwas Zinnoberstaub und eine kleine Impfnadel beizupacken, jeder Packung Rinderserum schwarze Tusche, jeder Schachtel Hammelserum einen grünen Farbstoff. Der Arzt, der einem Kranken das betr. Serum spritzt, sollte durch die Sanitätsbehörde seines Landes verpflichtet werden, an der Außenseite des Oberschenkels im oberen Drittel mittels der beigepackten Nadel und des Farbstoffes einen Punkt in der betr. Farbe einzutätowieren, im Falle einer Zweitinjektion derselben Serumart 2 Punkte usw. Urbach regt an, die internationale Einheitlichkeit in der Durchführung dieser Signaltätowierungen durch das Hygienekomitee des Völkerbundes herbeiführen zu lassen.

Unter dem Namen „Tetanus Fermo-Serum" ist von den Behringwerken, Leverkusen, in letzter Zeit ein neues Serum in den Handel gebracht worden. Es unterscheidet sich von den bisherigen Seren durch die Neuartigkeit seiner Herstellungsweise. Während man bislang bei der Serumreinigung in der Hauptsache Aussalzungs- oder kombinierte Aussalzungs- und Dialysierverfahren benutzte und auf diese Weise die Antitoxin führende Pseudoglobulinfraktion von Ballasteiweißstoffen abschied, werden bei der Herstellung des Tetanus Fermo-Serums die Serum-Eiweißkörper einem fermentativen Abbauprozeß unterworfen. Hierdurch werden die nicht antitoxisch wirkenden Eiweißstoffe des Tetanusserums in niedermolekulare Bausteine aufgespalten und aus dem Serum entfernt. Die an die Pseudoglobuline gebundenen Antitoxine verlieren durch die Fermentbehandlung zwar

nicht ihren Eiweißcharakter, sie erfahren jedoch eine Molekülverkleinerung und erlangen so einen höheren Dispersitätsgrad. Daher zeichnet sich das Tetanus Fermo-Serum durch eine besonders geringe Viskosität aus, der zufolge die Resorptionsbedingungen verbessert werden. Es ist deshalb anzunehmen, daß solche Antitoxine besser in der Lage sind, auch schon zellulär haftendes Toxin anzugreifen als das bisher benutzte Antitoxin. Ein weiterer, durch die Reinigungsart erzielter Fortschritt, soll auf einer besseren Verträglichkeit des ferment-gereinigten, gegenüber dem nativen Serum-Eiweiß beruhen. Im Tierversuch hat sich erwiesen, daß das so gereinigte Antitoxin nur noch in sehr geringem Grade sensibilisierende und anaphylaktische Reaktionen auslösende Eigenschaften besitzt. Die Prüfung dieser Eigenschaften in der Haut von aktiv oder passiv sensibilisierten Menschen hat gezeigt, daß erst die 500-fache Menge der neuartig hergestellten Antitoxins die gleichen Reaktionen auslöst wie das unveränderte Globulin. Ein weiterer Vorteil beruht darauf, daß das Tetanus Fermo-Serum in 1 ccm 1000 Antitoxin-Einheiten enthält, man also mit 2,5 ccm 2500 A. E. dem Verletzten prophylaktisch zuführen kann, während man bei den bisherigen Seren dazu 5 ccm brauchte. Es besteht daher begründete Hoffnung, mit diesem neuen Antitoxin den Serumreaktionen vorzubeugen, und die Serumkrankheit und den Serumschock aus der Serumtherapie in Zukunft ausschalten zu können.

Die von Panomarev und Zoeller vorgeschlagene aktive Immunisierung mit Anatoxin hat sich nicht durchgesetzt. Ersterer hat nur tierärztliche Erfahrungen an Pferden, zweiter gibt selbst zu, daß bei akuter Tetanusgefahr die Serumprophylaxe in ihrem Recht bleiben muß.

Zusammenfassung:

1. Auf Grund der Nachforschungen in unseren poliklinischen Büchern konnten wir ein Ansteigen der Serumreaktionen nach Tetanusantitoxineinspritzungen besonders im letzten Jahre feststellen.

2. Ein auffälliger Unterschied im Auftreten der Exantheme nach Injektion von Hamburger oder Sächsischem Serum besteht nicht. Wir sahen nach 319 Injektionen von Sächsischem Serum 26 Exantheme auftreten, nach 114 Injektionen von Hamburger Serum 8 Exantheme.

3. Es besteht aber ein Unterschied im Auftreten der Exantheme bei den verschiedenen Arten der Injektion. Wir sahen bei der intramuskulären Injektion ohne Festlegung der Injektionsstelle auf 87 gespritzte Fälle 5 Exantheme auftreten, bei der lokalen, subkutanen Applikationsart auf 157 Fälle 17 Exantheme und bei der intraglutäalen Applikationsart auf 190 Fälle nur 12 Exantheme. Am besten hat sich in unserer Klinik die intramuskuläre Injektionsart in den oberen Glutäusquadranten bewährt.

Am Schluß dieser Arbeit sei mir gestattet, der Chirurgischen Universitäts-Klinik, Ziegelstr., für die Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Dozent Dr. med. habil. Domrich für die wertvollen Anregungen meinen herzlichen Dank zu sagen.

Schrifttumverzeichnis.

1. Bessau: In Pfaundler-Schloßmann, Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. II, S. 856.
2. Buzello, A.: Serumschock und Serumkrankheit nach Tetanusschutzimpfung und ihre Behandlung. Dtsch. Med. Wschr. 1934, II, 1137 bis 1142.
3. Goetz, A.: Unerwünschte Nebenwirkungen nach Tetanusschutzimpfung. Dtsch. Med. Wschr. 1929, II, 1928.
4. Hahn, E.: Lähmungen nach wiederholter Seruminjektion. Klin. Wschr. 1934, II, 1309.
5. Heilbronn, S.: Tetanusprophylaxe. Münch. Med. Wschr. Jg. 74, Nr. 48.
6. v. Herff: Die klinische Bedeutung der Arzneimittel als Antigene. Verlag G. Thieme, Leipzig 1937.
7. Horvat, Z.: Polyneuritis als Folge nach prophylaktischer Antitetanusseruminjektion. Lijecn. Vjesn. 55, 579—581.
8. Jaeger, F.: Tetanusprophylaxe oder nicht? Münch. Med. Wschr. Nr. 5, 1939, 164—168.
9. Kaspar, M.: Die Bedeutung des Tetanusantitoxins in der Prophylaxe und Behandlung des Wundstarrkrampfes. Bruns Beitr. 1936, 164, 31—46.
10. Köhler: Todesfall nach Tetanusantitoxineinspritzung. Zbl. Chir. 1928, 2266—2267.
11. König: Aerztliche Versorgung der Zufallswunde. Münch. Med. Wschr. Nr. 5, 1939, 164—168.
12. Mackuth, E.: Ueber Serumanaphylaxie nach Tetanusantitoxininjektion. Münch. Med. Wschr. 1935, II, 1392—1393.
13. Otto, R.: Vermeidung von Serumzufällen bei Verwendung von Tetanusantitoxin. Z. ärztl. Fortbild. 31, 310—312.
14. Panomarev, A. und P.: Versuch einer Tetanusprophylaxe mit Anatoxin. Sovet. vrac. Gaz. 12, 721—728. Ref.
15. Paschlau, G.: Was kann von privatärztlicher und staatlicher Seite zur Verhütung unerwünschter Serumreaktionen getan werden? Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 26 und 27, 1016 und 1050.
16. Schaer, H.: Tetanusprophylaxe und Serumkrankheit. Schweiz. Med. Wschr. 1934, II, 771—792.
17. Schauwecker, K.: Serumkrankheit und Recurrenslähmung nach vorbeugender Einspritzung gegen Wundstarrkrampf. Zbl. Chir. 1935, 1411—1412.
18. Schittenhelm: In Bergmann-Stächelin, Handbuch der inneren Medizin, Bd. I, S. 565.

19. Schmidt: In Gundel, Die ansteckenden Krankheiten. Thieme, Leipzig 1935. S. 572.
20. Sommer: Beitrag zur Tetanusprophylaxe. Archiv f., orthop. u. Unfallchirurg. 36. Band, H. 4.
21. Steindl, H.: Serumtherapie in der Chirurgie. Wien. Klin. Wschr. 1928, II, 1717—1721.
22. Stolte: Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 139, S. 158, 1932.
23. Sutliff and Finlaud: J. amer. med. Ass. Bd. 96. Ref.
24. Urbach: Klin. Wschr. 1936, S. 10. 12.
25. Vogel, P.: Polyneuritis nach Seruminjektion. Dtsch. Med. Wsch. Nr. 6, 1939, 214—217.
26. Wolff-Eisner, A.: Versuche über die Serumwirkung bei der Tetanusinfektion und Tetanustoxinvergiftung. Zbl. Bakt. I, Orig. 106, 348—388.
27. Ziskind, E.: Peripheral neuritis following administration of Tetanusantitoxin. Bull. Los Angeles Soc. 1936, 1, 140—141.
28. Zoeller, Ch.-J.: La vaccination contre le tétanos par l'anatoxine tetanique. Arch. Med. mil. 89, 65—80. 1928.

Lebenslauf.

Als Sohn des Regierungsinspektors Friedrich Hubert und seiner Ehefrau Marie geb. Adler wurde ich am 24. März 1913 in Altona-Ottensen geboren.

Vom 7. Lebensjahre ab besuchte ich die 29. Gemeindeschule zu Berlin-Charlottenburg bis zur 4. Klasse. Ich wurde dann in die Friesen-Oberrealschule zu Charlottenburg umgeschult, in der ich im März 1932 die Reifeprüfung bestanden habe.

Mein Medizinstudium habe ich ausschließlich in Berlin an der Friedrich-Wilhelms-Universität absolviert, wo ich auch die ärztliche Vorprüfung 1925 und die ärztliche Staatsprüfung 1938 abgelegt habe.

Als Medizinalpraktikant war ich vom 15. Februar bis 30. September 1938 in der III. Medizinischen Universitäts-Poliklinik Berlin und vom 1. Oktober 1938 bis 15. Februar 1939 in der I. Chirurgischen Universitäts-Klinik Berlin beschäftigt. Meine Militärzeit habe ich als kurzfristig Dienender vom 21. Oktober bis 21. Dezember 1936 bei der 17. M.G.K. E /I.R. 9 in Tegel abgeleistet.

Ich bin zur Zeit als Volontärarzt in der I. Chirurgischen Universitäts-Klinik, Berlin NW 7, Ziegelstraße 5—11 beschäftigt.